Aus der Medizinischen Klinik I
Chefarzt: Professor Dr. H. Lorenz-Meyer
des Städtischen Krankenhauses Friedrichshafen
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

Alters- und geschlechtsabhängige TSH-Sekretion nach Gabe von TRH. Beitrag zu einer neuen klinischen Wertung des TRH-Stimulationstestes bei peripher euthyreoten klinisch unauffälligen Patienten höheren Alters

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dipl.-Ing. LUCIA BOTH
aus Timisoara/Rumänien

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0011

Aus der Medizinischen Klinik I
Chefarzt: Professor Dr. H. Lorenz-Meyer
des Städtischen Krankenhauses Friedrichshafen
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

Alters- und geschlechtsabhängige TSH-Sekretion nach Gabe von TRH. Beitrag zu einer neuen klinischen Wertung des TRH-Stimulationstestes bei peripher euthyreoten klinisch unauffälligen Patienten höheren Alters

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dipl.-Ing. LUCIA BOTH
aus Timisoara/Rumänien

1985

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H.-F. Frhr. von Oldershausen
2. Berichterstatter:	Professor Dr. J. Seif

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern gewidmet

Herrn Prof. Dr. Dipl. Chem. H.-F. Frhr. v. Oldershausen, ehemaliger Chefarzt der Medizinischen Klinik I des Städtischen Krankenhauses Friedrichshafen, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab, und Herrn Dr. med. L. v. Berger, Chefarzt der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Niederberg, Velbert, Lehrkrankenhaus der Universität Essen gilt mein besonderer Dank für die häufigen Diskussionen und die unterstützenden Hinweise, die meine Arbeit entscheidend beeinflußten.

Herrn Dr. med. W. Hauger, Chefarzt des Strahleninstituts des Städtischen Krankenhauses Friedrichshafen danke ich für die Möglichkeit den experimentellen Teil der Arbeit in dem von ihm geleiteten Institut durchführen zu können.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Patienten und Methodik	4
3.	Ergebnisse	6
	3.1. Anteile der "Non-Responder" in Korrelation zum Alter von 1000 peripher euthyreoten Patienten	6
	3.2. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der TSH-Antwort auf Stimulation durch TRH	8
	3.3 Dosisabhängigkeit des TRH-Stimulationstestes bei älteren Patienten nach den Kriterien des absoluten und des relativen Abstiegs des TSH nach TRH-Stimulation	17
4.	Diskussion	
	4.1. Erörterung der Ergebnisse bezüglich der Kinetik der TSH-Antwort auf TRH-Stimulation	19
	4.2. Über die Notwendigkeit der Einführung eines zusätzlichen Kriteriums zur Bewertung des TRH-Stimulationstestes bei älteren Patienten	20
	4.3. Vergleich der Kriterien des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$TSH) und des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) nach TRH-Stimulation	22
5.	Zusammenfassung	29
6.	Literaturverzeichnis	31

1. Einleitung

Der TRH-Stimulationstest ist eine relevante Methode zur Differenzierung zwischen euthyreoter Stoffwechsellage und einer Schilddrüsendysfunktion (12, 22, 35, 40). Ein positiver TRH-Stimulationstest entspricht einer euthyreoten Stoffwechsellage. Ein negativer Ausfall des TRH-Stimulationstestes ist vieldeutig. Schließt man anderweitige endokrine Ursachen bzw. pharmakologische Interaktionen aus (41), so verbleibt ein unterschiedlicher Anteil peripher euthyreoter "Non-Responder" (3, 14). In den angegebenen Prozentzahlen sind u. a. potentielle, subklinische Hyperthyreosen enthalten, deren pathologisches Substrat Veränderungen der Schilddrüse in Form von Mikroadenomen sein können (13).

In Veröffentlichungen wurden bisher Anteile der "Non-Responer" ohne Korrelation zum Alter angegeben (3, 14). Im vorliegenden Krankengut von 1000 peripher euthyreoten Patienten verschiedenen Alters, die mit einer submaximalen Dosis von 200 µg TRH i. v. stimuliert worden sind, fiel auf, daß der Anteil an "Non-Responder" ab dem 50. Lebensjahr sich altersmäßig veränderte, wenn man das Kriterium des absoluten TSH-Anstiegs $\triangle$ TSH $\geqslant$ 2,5 µE/ml anwandte. Betrug der Anteil an "Non-Responder" in den einzelnen Dekaden geschlechtsunabhängig bis zu einem Alter von 50 Jahren jeweils um 12,5 %, stieg dieser in den darauffolgenden zwei Altersdekaden auf Werte um 18 % und in der Altersklasse von 70 - 79 Jahren auf etwa 40 % an.

Die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Kinetik der TSH-Sekretion nach Stimulation mit TRH wurde dosisabhängig an 32 gesunden peripher euthyreoten Probanden untersucht. In den Gruppen von jüngeren und älteren Probanden beiderlei Geschlechts wurden TRH-Stimulationsteste mit 200 µg und 400 µg TRH nach intravenöser und

40 mg TRH nach oraler Gabe durchgeführt. Die Kinetik der TSH-Sekretion nach Stimulation durch TRH wurde nach den Konzentrations-Zeit-Kurven bestimmt, die Unterschiede zwischen den verschiedenen Dosierungen und Probandengruppen bezüglich des TSH-Anstiegs nach Stimulation durch TRH statistisch ausgewertet.
Der Anteil an "Non-Responder" für die klinisch meist angewandte intravenöse Gabe einer submaximalen Dosis von 200 µg TRH kann durch die Erhöhung der Dosis der i. v.-gabe auf 400 µg TRH oder durch eine orale Stimulation mit 40 mg TRH entsprechend verringert werden (14, 35). Es stellte sich die Frage, ob durch Veränderung der Technik des TRH-Stimulationstestes eine Verringerung des Anteils an "Non-Responder" zu erreichen ist; dies auch besonders unter dem Aspekt einer rationalen und rationellen Durchführung des TRH-Stimulationstestes (40).

Bei der Fragestellung nach der aktuellen Schilddrüsenfunktion wird als Basistest in Übereinstimmung mit Wenzel (40) vorgeschlagen, ausschließlich die TRH-Stimulation durchzuführen. Aus praktischen Gründen ist im stationären Bereich die Stimulation mit 40 mg TRH oral vorzuziehen. Im ambulanten Bereich ist der intravenöse TRH-Stimulationstest mit 200 µg TRH durchzuführen. Beim negativen Ausfall des intravenösen Testes ist eine orale Stimulation mit 40 mg TRH anzuschließen. Serum vor TRH-Stimulation ist zu konservieren, um die Bestimmung gezielter Schilddrüsenparameter beim negativen Ausfall des Stimulationstestes anschließend durchführen zu können.

Bereits 1972, zu Beginn der Entwicklung des TRH-Stimulationstests wiesen Snyder et al. (30) darauf hin, daß man ein dem Alter des Patienten angepaßtes Kriterium zur Bewertung des TRH-Stimulationstestes anwenden müßte, um bei älteren Patienten falsch pathologische Ergebnisse zu vermeiden.

Es stelle sich die Frage, ob durch Veränderung des üblichen Kriteriums des "absoluten TSH-Anstiegs":

$$\triangle TSH = TSH_{max} - TSH_{bas} \geqslant 2{,}5\ \mu E/ml \qquad (Gl.\ 1)$$

als Bedingung einer positiven TSH-Antwort eine Verringerung des Anteils an falsch-negativen Test-Ergebnissen in der Gruppe älterer Patienten zu erreichen ist.

Eine Linearität im Verhalten des Regelkreises Hypophyse-Hypothalamus-Schilddrüse wurde von Lewis et al. (18) nachgewiesen. Es ist anzunehmen, daß ein lineares Modell den physiologischen Bedingungen der Homöostase eher entspricht, als ein festgelegter "absoluter TSH-Anstieg". Aus dieser Überlegung entschloß man sich, das von Seif (28) postulierte Modell des linearen Zusammenhangs der TSH-Sekretion auf Stimulation mit TRH durch eine adäquate Wahl von Grenzbedingungen, zu einem neuen klinischen Kriterium, des "relativen TSH-Anstiegs" zu formulieren:

$$TSH_{rel} = TSH_{max}/TSH_{bas} \geqslant 1{,}5 \qquad (Gl.\ 2)$$

was für $0{,}6 \leqslant TSH_{bas} \leqslant 5\ \mu E/ml$ gilt.

Die klinische Wertigkeit dieses Kriteriums wurde in der Gruppe älterer Patienten untersucht. Wie Auswertungen an dem vorliegenden Patientengut gezeigt haben, kam es bei Anwendung des Kriteriums des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) zu einer signifikanten Senkung des Anteils der "Non-Responder". Das Kriterium TSH_{rel} scheint in höherem Maße den altersphysiologischen Veränderungen des Organismus zu entsprechen als das Kriterium des absoluten Anstiegs $\triangle TSH$.

Das Kriterium des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) stellt sich als eines der Modelle dar und wird als zusätzlicher Parameter für Patienten mit negativem Ausfall des Kriteriums des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle TSH$) vorgeschlagen. Der Aussagewert des TRH-Stimulationstests findet durch Anwendung des Kriteriums des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) eine Erweiterung.

2. Patienten und Methodik

2.1.

Aus dem Krankengut des Strahleninstituts des Städtischen Krankenhauses Friedrichshafen wurden 1000 intravenöse TRH-Teste mit der submaximalen Dosis von 200 µg TRH ("Antepan" Henning Berlin) untersucht. Das TSH wurde im Serum 20 Minuten nach Gabe von TRH bestimmt. Die Patienten wurden nach Altersklassen in Dekaden und Geschlecht eingeteilt. Patienten die nach klinischen, biochemischen und szintigraphischen kriterien Hyperthyreosen, Hypothyreosen oder autonome Adenome aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Als Grenzwert einer positiven TSH-Antwort wurde das Kriterium $\triangle$TSH $\geqslant$ 2,5 µE/ml festgesetzt. Bei der Altersgruppe von 70 - 79 Jahren wurde der Anteil an "Non-Responder" zusätzlich nach dem Kriterium $TSH_{rel} \geqslant 1{,}5$ ausgewertet.

2.2.

Bei 32 gesunden, endokrinologisch unauffälligen, euthyreoten Probanden, die keine zusätzliche Medikation erhalten hatten, wurden dosisabhängig 3 Stimulationsteste mit 200 µg und 400 µg TRH intravenös sowie eine orale Stimulation mit 40 mg TRH durchgeführt. Die Probanden wurden alters- und geschlechtsabhängig in 4 Gruppen untergliedert:

1: 8 jüngere Frauen im Alter zwischen 18 und 39 Jahren (j.F.),
2: 8 jüngere Männer im Alter zwischen 19 und 37 Jahren (j.M.),
3: 8 ältere Frauen im Alter zwischen 63 und 81 Jahren (a.F.),
4: 8 ältere Männer im Alter zwischen 65 und 79 Jahren (a.M.).

Die intravenöse Stimulation erfolgte durch Gabe von TRH ("Antepan" Henning Berlin) als Bolus. Vor der Injektion und in Abständen von 10 Minuten wurde bis zu einem Zeitpunkt von 40 Minuten post injectionem Blut zur TSH-Bestimmung gewonnen. Der orale TRH-Test wurde nach Gabe von 40 mg TRH ("Antepan" Henning Berlin) nüchtern durchgeführt. Blutentnahmen erfolgten vor der Gabe von TRH sowie in stündlichen Abständen bis zu 4 Stunden post ingestionem.

Der zeitliche Abstand zwischen den Stimulationstesten betrug mindestens 7 Tage. Die dosisabhängigen TRH-Teste erfolgten in unterschiedlicher Reihenfolge. Die gewonnenen Seren wurden bei -27°C eingefroren. Die TSH-Bestimmung erfolgte in einem radio-immunologischen Ansatz (TSH-RIA "Henning" Berlin). Alle Serumkonzentrationen und Zeiten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen ($\bar{X} \pm S_D$) angegeben.

In den Gruppen der älteren Probanden (3 : 8 ältere Frauen und 4 : 8 ältere Männer) erfolgte die Auswertung des Prozentsatzes der "Non-Responder" dosisabhängig, nach den Kriterien des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$ TSH) sowie des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}).

3. Ergebnisse

3.1 Anteile der "Non-Responder" in Korrelation zum Alter von 1000 peripher euthyreoten Patienten

Die Auswertung nach dem Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" (△ TSH) von 1000 intravenösen Stimulationstesten mit der submaximalen Dosis von 200 µg TRH ergab bei euthyreoten Patienten weiblichen Geschlechts nach Altersgruppen gegliedert folgende Anteile für einen negativen Ausfall des TRH-Stimulationstestes: für das Alter von 20 - 29 Jahre 11 %, von 30 - 39 Jahre 12,5 %, von 40 - 49 Jahre 12,5 %, von 50 - 59 Jahre 23 %, von 60 - 69 Jahre 21 % und von 70 - 79 Jahre 36 %.
Bei den Patienten männlichen Geschlechts fanden sich folgende Anteile negativer TRH-Stimulationsteste: für das Alter von 20 - 29 Jahre: 14 %, 30 - 39 Jahre wegen kleiner Fallzahl keine Angaben, 40 - 49 Jahre: 15 %, 50 - 59 Jahre: 23 %, 60 - 69 Jahre: 16 % und 70 - 79 Jahre: 50 %.

Der Prozentsatz der "Non-Responder" bezogen auf die Gesamtzahl der Altersgruppe von 60 - 69 Jahre lag bei 18 %, bei der Altersgruppe von 70 - 79 Jahre bei 40 % (vgl. Abb. 1).

In der Altersgruppe von 70 - 79 Jahren bei Anwendung des Kriteriums des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) betrug der Anteil an "Non-Responder" bei Patienten weiblichen Geschlechts 13 %, bei Patienten männlichen Geschlechts 17 %. Im Gesamtkollektiv der 95 älteren Patienten war der Anteil an "Non-Responder" um etwa 15 %.

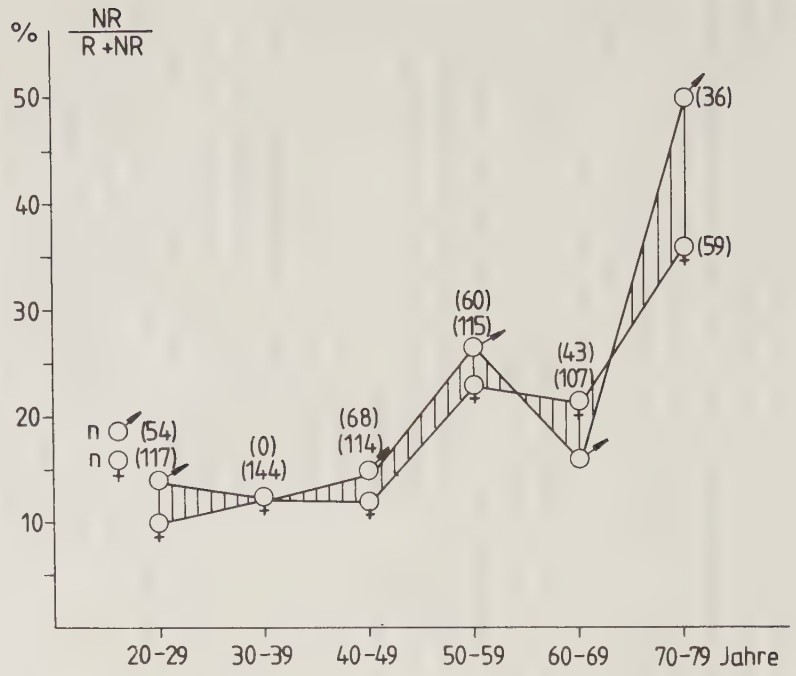

Abb. 1: Anteile der "Non-Responder" euthyreoter, klinisch unauffälliger Patienten - Frauen und Männer - in Abhängigkeit vom Alter: Mittelwerte bei intravenöser Stimulation mit 200 µg TRH.

3.2 Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der TSH-Antwort auf Stimulation durch TRH

Die Auswertung der Ergebnisse bezüglich der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Kinetik der TSH-Sekretion nach Stimulation mit TRH ergab dosisabhängig, folgende Werte:

In der Gruppe 1 der jüngeren Frauen (19 - 39 Jahre) betrug der Basalwert bei der i.v.-Gabe von 200 µg TRH 1,4 ± 0,9 µE/ml ($\bar{X} \pm S_D$). Das Maximum mit 10,0 ± 5,3 µE/ml wurde nach 20 ± 5 Minuten erreicht; für die einzelnen Probanden betrug der mittlere Anstieg (△TSH) 8,4 ± 4,5 µE/ml.
Bei der i.v.-Gabe von 400 µg TRH kam es nach einem Basalwert von 1,7 ± 0,9 µE/ml zu einem maximalen Wert von 12,5 ± 4,5 µE/ml ($\bar{X} \pm S_D$). Der mittlere Anstieg (△TSH) nach 25 ± 5 Minuten betrug 10,5 ± 4,0 µE/ml.
Vor der oralen Gabe von 40 mg TRH betrug der Basalwert 1,3 ± 0,7 µE/ml, der maximale Wert nach 3 ± 0,5 Stunden betrug 18,3 ± 0,4 µE/ml. Entsprechend war der mittlere Anstieg (△TSH) 16,9 ± 9,0 µE/ml.

In der Gruppe 2 der jüngeren Männer (19 - 37 Jahre) betrug der Basalwert bei der i.v.-Gabe von 200 µg TRH 1,7 ± 0,9 µE/ml ($\bar{X} \pm S_D$). Das Maximum mit 7,7 ± 3,2 µE/ml wurde nach 22,5 ± 7 Minuten erreicht; für den einzelnen Probanden betrug der mittlere Anstieg (△TSH) 5,8 ± 3,6 µE/ml.
Bei der i.v.-Gabe von 400 µg TRH kam es nach einem Basalwert von 1,9 ± 0,8 µE/ml ($\bar{X} \pm S_D$) zu einem Maximalwert von 10,6 ± 5,1 µE/ml. Der mittlere Anstieg (△TSH) nach 23 ± 5 Minuten betrug 8,4 ± 4,7 µE/ml.
Vor der oralen Gabe von 40 mg TRH betrug der Basalwert 2,1 ± 1,2 µE/ml, der maximale Wert nach 3 ± 0,75 Stunden betrug 16,5 ± 5,1 µE/ml. Entsprechend war der mittlere Anstieg (△TSH) 1,24 ± 4,4 µE/ml.

In der Gruppe 3 der älteren Frauen (63 - 81 Jahre) betrug der Basalwert bei der i.v.-Gabe von 200 µg TRH 0,8 ± 0,8 µE/ml ($\bar{X} \pm S_D$). Das Maximum mit 4,8 ± 4,8 µE/ml wurde nach 31 ± 6 Minuten erreicht; für den einzelnen Probanden betrug der mittlere Anstieg (△TSH) 3,8 ± 3,7 µE/ml.
Bei der i.v.-Gabe von 400 µg TRH kam es nach einem Basalwert von 0,5 ± 0,7 µE/ml zu einem maximalen Wert von 4,6 ± 3,9 µE/ml ($\bar{X} \pm S_D$). Der mittlere Anstieg nach 30 ± 9 Minuten betrug 3,8 ± 3,4 µE/ml.
Vor der oralen Gabe von 40 mg TRH betrug der Basalwert 0,5 ± 0,5 µE/ml, der maximale Wert nach 3,1 ± 0,6 Stunden betrug 8,7 ± 5,5 µE/ml. Entsprechend war der mittlere Anstieg (△TSH) 8,2 ± 5,2 µE/ml.

In der Gruppe 4 der älteren Männer (65 - 79 Jahre) betrug der Basalwert bei der i.v.-Gabe von 200 µg TRH 1,4 ± 0,6 µE/ml ($\bar{X} \pm S_D$). Das Maximum mit 4,4 ± 3,4 µE/ml wurde nach 25 ± 5 Minuten erreicht; für den einzelnen Probanden betrug der mittlere Anstieg (△TSH) 3,2 ± 2,3 µE/ml.
Bei der i.v.-Gabe von 400 µg TRH kam es nach einem Basalwert von 0,4 ± 0,3 µE/ml zu einem maximalen Wert von 4,0 ± 2,9 µE/ml ($\bar{X} \pm S_D$). Der mittlere Anstieg (△TSH) nach 26 ± 10 Minuten betrug 3,3 ± 2,5 µE/ml.
Vor der oralen Gabe von 40 mg TRH betrug der Basalwert 0,7 ± 0,8 µE/ml, der maximale Wert nach 3,5 ± 0,5 Stunden betrug 7,7 ± 5,8 µE/ml. Entsprechend war der mittlere Anstieg (△TSH) 6,6 ± 4,9 µE/ml.

Die TSH-Konzentrations-Zeit-Kurven für die genannten Alters- und Geschlechtsgruppen sind graphisch in Abb. 2 - 6 dargestellt.

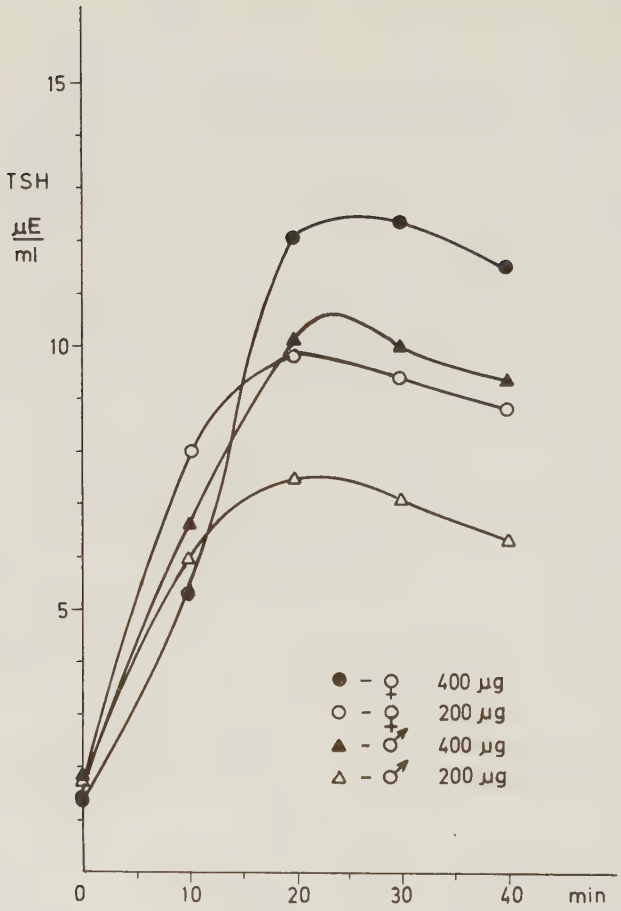

Abb. 2: Konzentrations-Zeit-Kurven des TSH bei intravenöser Stimulation mit 200 µg und 400 µg TRH: Mittelwerte für jüngere Frauen und jüngere Männer.

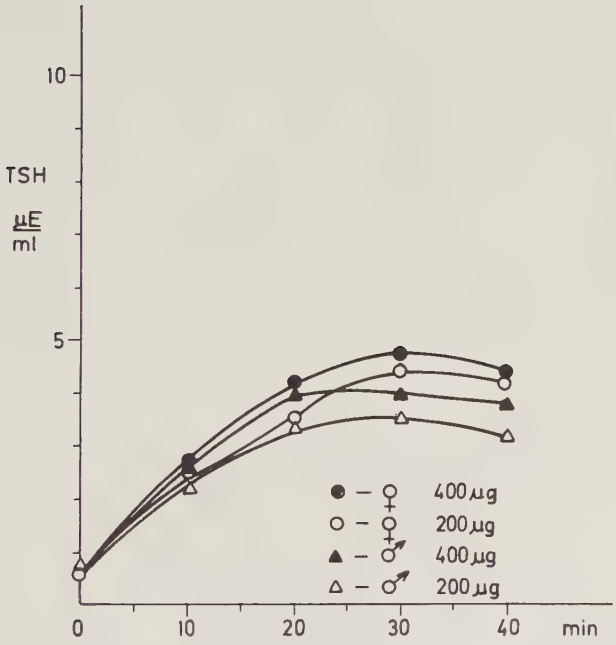

Abb. 3: Konzentrations-Zeit-Kurven des TSH bei intravenöser Stimulation mit 200 µg und 400 µg TRH: Mittelwerte für ältere Frauen und ältere Männer.

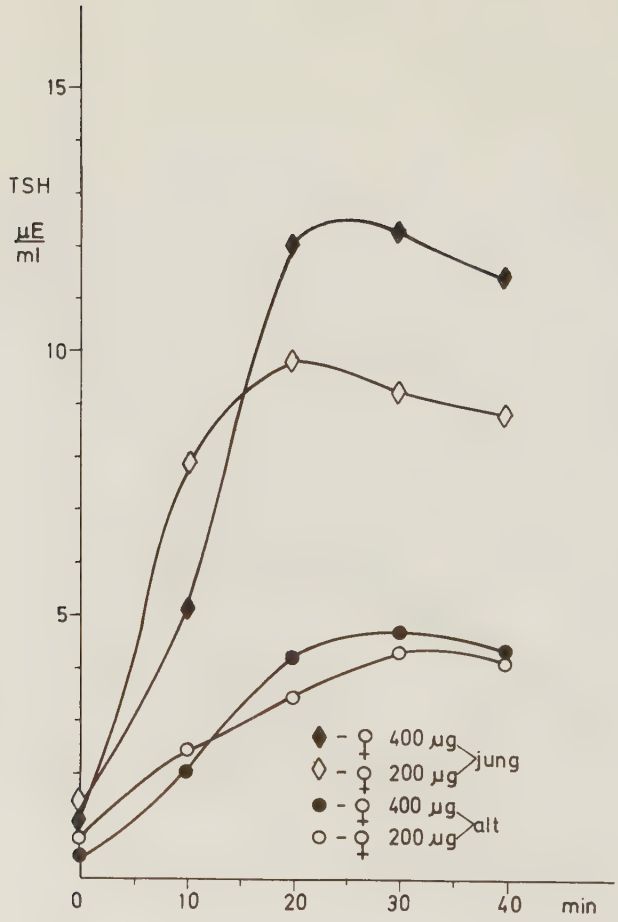

Abb. 4: Konzentrations-Zeit-Kurven des TSH bei intravenöser Stimulation mit 200 µg und 400 µg TRH: Mittelwerte für ältere und jüngere Frauen.

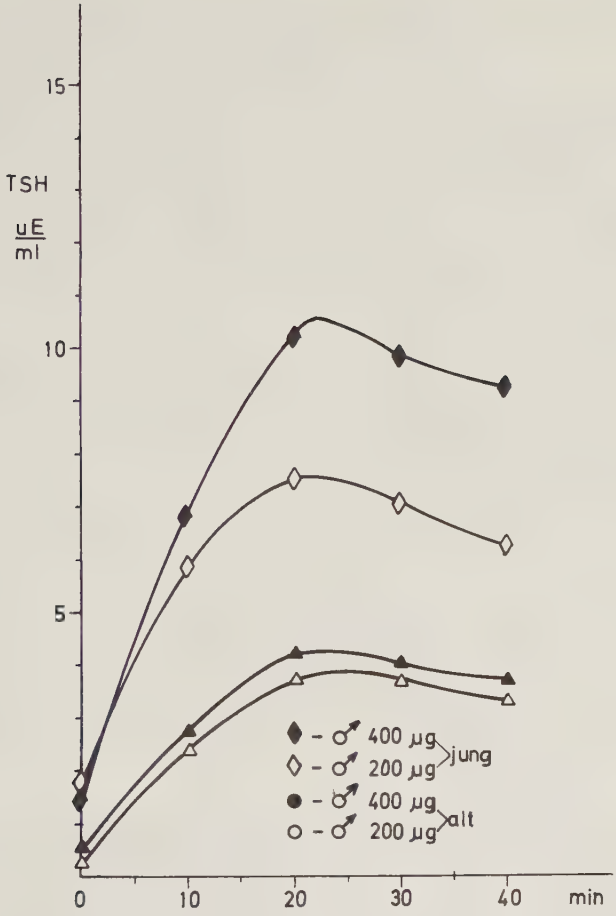

Abb. 5: Konzentrations-Zeit-Kurven des TSH bei intravenöser Stimulation mit 200 µg und 400 µg TRH: Mittelwerte für ältere Frauen und jüngere Männer.

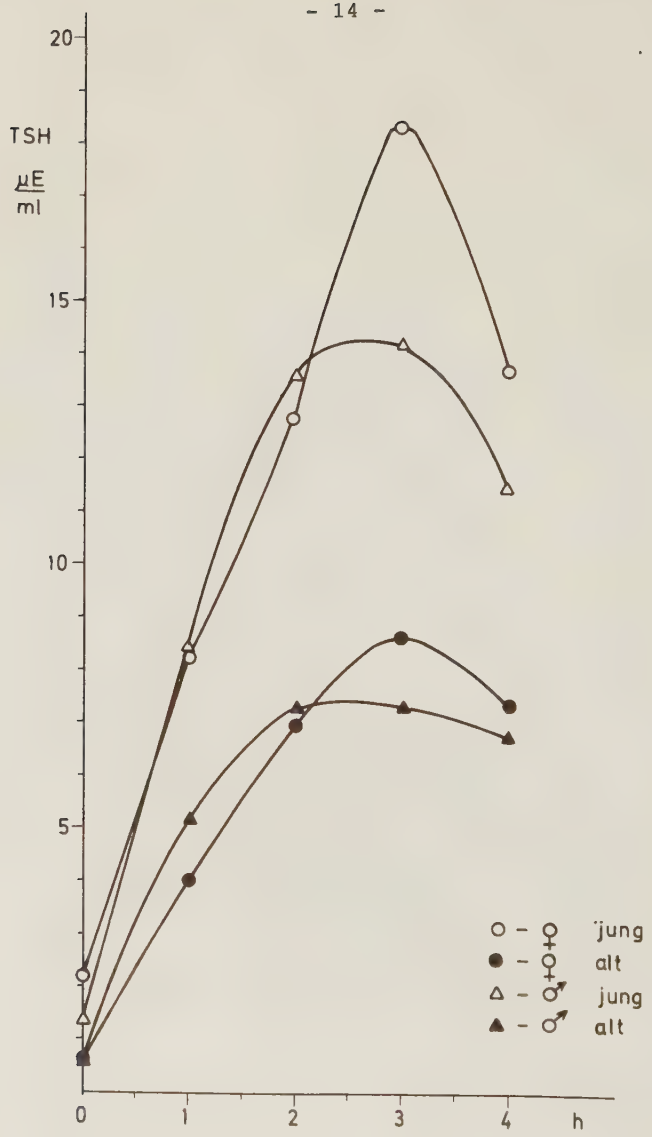

Abb. 6: Konzentrations-Zeit-Kurven des TSH bei oraler Stimulation mit 40 mg TRH: Mittelwerte für ältere und jüngere Frauen bzw. für ältere und jüngere Männer.

Der Basalwert des TSH in den einzelnen Gruppen betrug im Mittel 1,2 µE/ml; zwischen den einzelnen Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied.
Bei der intravenösen Gabe des TRH boten die maximalen TSH-Anstiege nach Stimulation mit der submaximalen Dosis von 200 µg TRH und der maximalen Dosis von 400 µg TRH keinen signifikanten Unterschied. Diese Relation veränderte sich auch dann nicht, wenn man die Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven als Ausdruck der Gesamtsekretion des TSH nach TRH-Stimulation im gemessenen Zeitraum heranzog.

Der Zeitpunkt des maximalen TSH-Wertes lag nach i.v.-Gabe des TRH im Mittel zwischen 20 und 30 Minuten. Bei den Gruppen älterer Probanden trat der Maximalwert des TSH nach TRH-Stimulation später auf, als bei den Gruppen jüngerer Probanden beiderlei Geschlechts. Zwischen den untersuchten Gruppen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Vergleicht man die maximalen Werte zwischen den jüngeren und älteren Probanden, so zeigt sich bei den intravenösen Gaben von 200 µg bzw. 400 µg TRH in jedem gemessenen Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Tabelle 1).

Zwischen den intravenösen und oralen Gaben des TRH war der Unterschied bezüglich der maximalen TSH-Konzentration ebenfalls signifikant (Tabelle 2).
Eine Ausnahme bildete lediglich der Vergleich bei der Gruppe 1 jüngerer Frauen zwischen der intravenösen Gabe von 400 µg TRH und der oralen Gabe von 40 mg TRH ($0{,}1 > p > 0{,}05$).

Der Vergleich zwischen den Geschlechtern ergab in den beiden Altersgruppen keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 1: Statistisch signifikante Unterschiede des maximalen TSH-Anstiegs nach TRH-Stimulation zwischen verschiedenen Altersgruppen und Geschlechtern bei konstanter Dosis TRH

Vergleich zwischen jüngeren und älteren Probanden	Dosis TRH		
	200 µg i.v.	400 µg i.v.	40 mg oral
Frauen	$p < 0,025$	$p < 0,0025$	$p < 0,025$
Männer	$p < 0,05$	$p < 0,005$	$p < 0,005$

Tabelle 2: Statistisch signifikante Unterschiede des maximalen TSH-Anstiegs nach TRH-Stimulation zwischen der oralen Gabe von 40 mg TRH und den intravenösen Gaben von 200 µg bzw. 400 µg TRH verschiedener Altersgruppen beiderlei Geschlechts

Vergleich zwischen der oralen und intravenösen Gabe bei jüng./ält. Prob.	200 µg i.v./40 mg oral		40 µg i.v./40 mg oral	
	jüng. Prob./ält. Prob.		jüng. Prob./ält. Prob.	
Frauen	$p < 0,0125$	$p < 0,15$	$p < 0,1$	$p < 0,1$
Männer	$p < 0,0025$	$p < 0,025$	$p < 0,01$	$p < 0,05$

3.3 Dosisabhängigkeit der TRH-Stimulationstests bei älteren Patienten nach den Kriterien des absoluten und des relativen Anstiegs des TSH nach TRH-Stimulation

Die Auswertung des Anteils an "Non-Responder" in den Gruppen 3, 4 der 8 Frauen und 8 Männer höheren Alters erfolgte dosisabhängig für beide Kriterien - des "absoluten" und des "relativen" TSH-Anstiegs nach Stimulation durch TRH. Die ermittelten Werte sind geschlechtsgetrennt in Abb. 7a und auf die Gesamtzahl der Probanden bezogen in Abb. 7b dargestellt.

Bei einer Stimulation mit 200 µg TRH war der Anteil an "Non-Responder" sowohl bei älteren Frauen als auch bei älteren Männern nach dem Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$TSH) 50 %. Nach dem Kriterium des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) lag der Anteil bei 12,5 %.
Bei der Stimulation mit 400 µg TRH i.v. war der Anteil an "Non-Responder" in der Gruppe der älteren Frauen 25 %, der Anteil in der Gruppe der älteren Männer 12,5 % - beide Werte waren unabhängig vom Bewertungskriterium gleich hoch.
Bei der oralen Stimulation mit 40 mg TRH war der Anteil der "Non-Responder" für beide Geschlechter und Wertungskriterien 12,5 %.

Betrachtet man die Gesamtzahl der Probanden, so ergeben sich bei der Stimulation mit 200 µg TRH i.v. und Wertung nach dem Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$TSH) ein Anteil der "Non-Responder" von 50 %, bei der Wertung nach dem Kriterium des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) 12,5 %.
Bei der Stimulation mit 400 µg TRH i.v. betrug der Anteil an "Non-Responder" nach beiden Kriterien 19 %.
Bei der oralen Stimulation mit 40 mg TRH betrug der Anteil an "Non-Responder" nach beiden Kriterien 12,5 %.

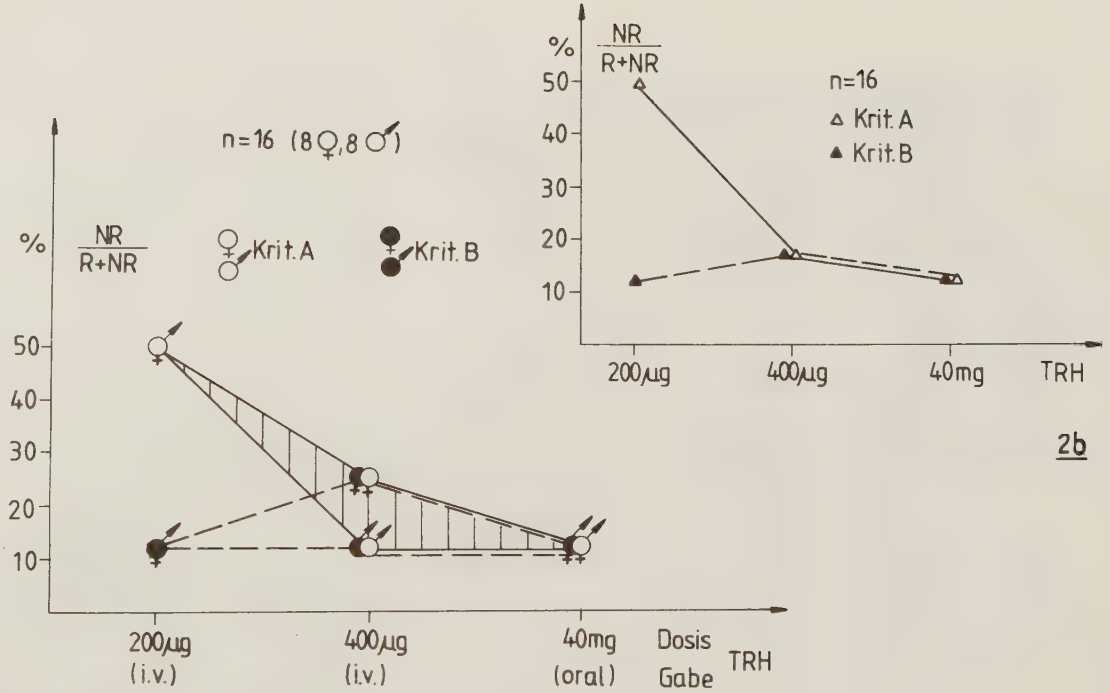

Abb. 7: Anteil der "Non-Responder" im dosisabhängigen TRH-Stimulationstest: 2a für 8 ältere Frauen und 8 ältere Männer, 2b für die Gesamtzahl von 16 älteren Probanden. Auswertung nach den Kriterien: A - des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$TSH) und B - des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}).

4. Diskussion

4.1 Erörterung der Ergebnisse bezüglich der Kinetik der TSH-Antwort auf TRH-Stimulation

Sowohl die in der Studie gemessenen Basalwerte des TSH als auch der TSH-Anstieg nach Gabe verschiedener Dosen von TRH sind mit den bisher in der Literatur angegebenen Werten vergleichbar (38, 39).

In Übereinstimmung mit Wagner et al. (38) wird nach einer intravenösen Gabe der maximalen Dosis von 400 µg TRH im Vergleich zu der submaximalen Dosis von 200 µg TRH kein signifikant höherer TSH-Anstieg auf Stimulation durch TRH festgestellt.

Die Gesamtsekretion von TSH nach oraler Gabe von 40 mg TRH ist bis zum Zeitpunkt nach Erreichen der Maximalkonzentration von TSH im gemessenen Zeitraum etwa 50 - 100 mal grösser als die Gesamtsekretion von TSH nach intravenöser Gabe von 200 µg bzw. 400 µg TRH.

Im Gegensatz zu Wagner et al. (38) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dem maximalen TSH-Anstieg für beide Geschlechter nach intravenöser und oraler Gabe von TRH in den gleichen Altersgruppen festgestellt.

Zwischen den jüngeren und älteren Altersgruppen beiderlei Geschlechts fand sich bei intravenöser Gabe ein signifikanter dosisabhängiger Unterschied des TSH-Anstiegs nach Stimulation mit 200 µg und 400 µg TRH bei vergleichbaren Basalwerten. Der maximale TSH-Anstieg trat bei älteren Probanden später als bei den jüngeren Probanden auf, was sich jedoch bei der kleinen Fallzahl statistisch nicht sichern ließ. Es ist zu empfehlen, die Bestimmung von TSH nach intravenöser Gabe bei Patienten im Alter unter 50 Jahren 20 Minuten, bei Patienten im Alter über 50 Jahren 30 Minuten post injectionem durchzuführen.

4.2 Über die Notwendigkeit der Einführung eines zusätzlichen Kriteriums zur Bewertung des TRH-Stimulationstestes bei älteren Patienten

Wenn man im Falle negativer TSH-Antworten auf Stimulation durch TRH anderweitige endokrinologische Ursachen bzw. pharmakologische Einflüsse (41) ausschließt, bleibt ein unterschiedlicher Anteil peripher euthyreoter "Non-Responder" (3, 14). In den angegebenen Zahlen sind, wie erwähnt, potentielle subklinische Hyperthyreosen enthalten, deren pathologisches Substrat Veränderungen des Schilddrüsengewebes in Form von Mikroadenomen sein können (13).

Die sprunghafte Erhöhung des Anteils an "Non-Responder" nach dem 70. Lebensjahr, wie man in dem vorliegenden Krankengut von 95 euthyreoten Patienten höheren Alters feststellte, findet hiermit jedoch keine befriedigende Erklärung. Unter den angegebenen Zahlen, z. B. 40 % "Non-Responder" auf die Gesamtzahl älterer Patienten bezogen befinden sich auch falsch negative TSH-Anstiege auf TRH-Stimulation.

Diese TSH-Antworten sind vordergründig durch die altersphysiologischen Änderungen des thyreoidalen Stoffwechsels bedingt. Größen wie PBJ, T_4 bzw. FT_4 bleiben unabhängig vom Alter relativ konstant (9, 10), doch beginnend mit dem 65. - 70. Lebensjahr zeichnet sich altersabhängig eine kontinuierliche Abnahme des Thyroxin-Umsatzes dT_4/dt und der Jodid-Clearance (9, 10) ab. Auch der Bedarf an stoffwechselaktivem Triiodothyronin (T_3) wird geringer (10, 11, 21, 30). Eine Veränderung des peripheren Hormonbedarfs kann zu einer Verstellung der Parameter des Regelkreises Hypothylamus-Hypophyse-Schilddrüse führen und somit zu einer veränderten Sekretion des TSH nach TRH-Stimulation.

Über die Notwendigkeit der Einführung eines zusätzlichen Kriteriums zur Wertung des TRH-Stimulationstestes bei älteren Patienten mit negativem Ausfall des Testes nach dem Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$TSH) wurde im Schrifttum des öfteren berichtet (30, 39).

Seif (28) setzte in einem seiner biomathematischen Modelle der TRH-Stimulation eine lineare Beziehung zwischen TSH-Antwort nach TRH-Stimulation und dem TSH-Basalwert voraus. Eine Linearität im Verhalten des Regelkreises wurde von Lewis et al. (18) im Tierversuch nachgewiesen. Es ist anzunehmen, daß ein lineares Modell in Form eines Kriteriums des "relativen TSH-Anstiegs" TSH_{max}/TSH_{bas} (TSH_{rel}) den physiologischen Bedingungen der Homöostase alternder Menschen eher entspricht, als ein festgelegter "absoluter TSH-Anstieg" ($\triangle$TSH).

Die Mehrzahl der Veröffentlichungen, in denen als Bedingung einer positiven Antwort auf TRH-Stimulation das Kriterium des absoluten Anstiegs ($\triangle$TSH) gestellt wird, wiesen auf die Grenzwerte des TSH-Basalspiegels in unterschiedlicher Weise hin. Aus methodischen Gründen wird nur ein Basalspiegel von mehr als 0,6 µE/ml als sicher meßbar betrachtet. Die Bedingung:

$$0{,}6 \leqslant TSH_{bas} \leqslant 5 \text{ µE/ml}$$

bezieht sich sowohl auf das Kriterium des "relativen" als auch des "absoluten" Anstiegs des TSH. In der klinischen Praxis neigt man eher dazu, auch niedrigere Basalwerte des TSH vom Maximalwert abzuziehen.

Relativ hohe Antworten von TSH nach TRH-Stimulation wurden auch bei TSH-Basalspiegeln, die unterhalb der methodischen Erfassungsgrenze liegen, beobachtet.

Eine Abnahme des TSH-Basalwertes oder eine Hemmung der TSH-Sekretion auf Gabe von TRH kann bereits durch einen endogenen Anstieg der Serumspiegel von T_3 und T_4 bewirkt werden (31). Variationen des TSH-Basalspiegels bis zu 1 µE/ml wurden im Rahmen der circadiaren Rhythmik (7) beschrieben. Dies kann vorübergehend zu einer Senkung des TSH-Basalspiegels unter die methodische Erfassungsgrenze führen und zu einem negativen Ausfall des TSH-Anstiegs auf TRH-Stimulation.

Ein ehemaliger negativer Ausfall des TRH-Stimulationstests bei peripherer Euythreose und unauffälliger Symptomatik ist noch nicht als pathologisch zu bewerten.

4.3 Vergleich der Kriterien des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$TSH) und des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) nach TRH-Stimulation

Einen Vergleich der Kriterien des "absoluten" und des "relativen" Anstiegs des TSH nach Stimulation durch TRH kann man aus einem rein formellen mathematischen Gesichtspunkt vorziehen. Die graphische Darstellung der Funktionen, die den Kriterien entsprechen, gibt Auskunft darüber, welche Areale der Testwerte für eine positive Antwort gewonnen werden (vgl. Abb. 8 und 9).

Wenn man in der Gleichung 1 des Kriteriums des absoluten TSH-Anstiegs TSH_{bas} als Divisor einführt, erhält man:

$$\triangle TSH = (\ TSH_{rel} - 1).\ TSH_{bas} \qquad \text{(Gl. 3)}$$

Die Substraktion von 1 aus beiden Gliedern der Gleichung 3 ergibt:

$$TSH_{rel} = 1 + \frac{\triangle TSH}{TSH_{bas}} \qquad \text{(Gl. 4)}$$

Diese stellt für einen festgelegten Wert von TSH eine Hyperbel dar, siehe Abb. 9.

Die positiv markierten Flächen auf den Abbildungen 8 und 9 stellen die eigentliche Erweiterung durch das Kriterium des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) im Vergleich zum Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$TSH) dar.

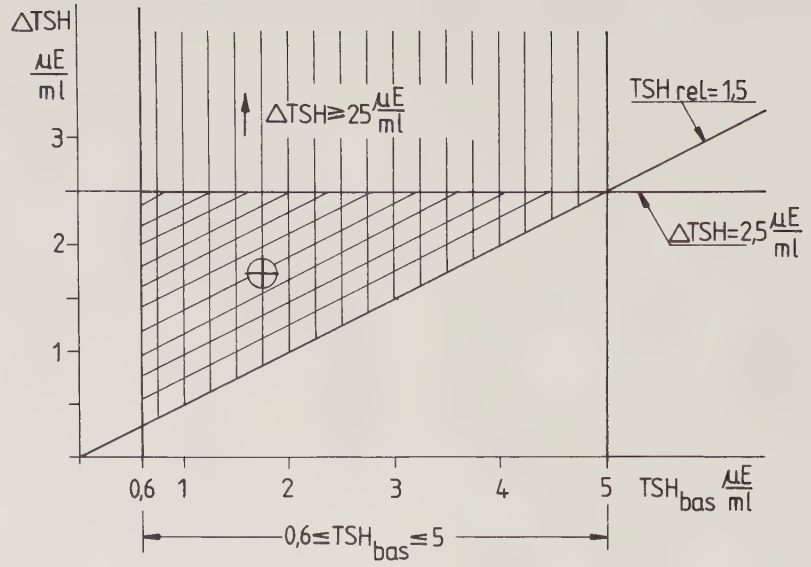

Abb. 8: Darstellung des "absoluten" und des "relativen" Kriteriums zur Bewertung des TRH-Stimulationstestes im Koordinatensystem △ TSH versus TSH_{bas}: + Areal der Testwerte, die durch Anwendung des Kriteriums (TSH_{rel}) für eine positive Antwort gewonnen werden können im Vergleich zur Anwendung des Kriteriums (△TSH).

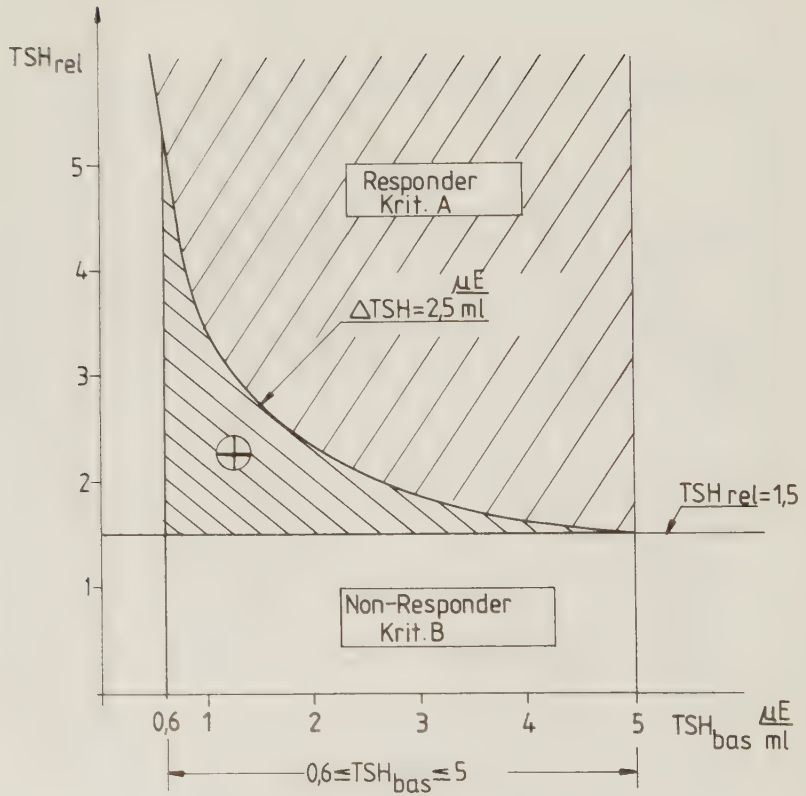

Abb. 9: Darstellung der Kriterien: A - des "absoluten TSH-Anstiegs" (ΔTSH) und B - des "relativen TSH-Anstiegs (TSH_{rel}) im Koordinatensystem TSH_{rel} versus TSH_{bas}: + Areal der Testwerte, die durch Anwendung des Kriteriums (TSH_{rel}) für eine positive Antwort gewonnen werden können im Vergleich zur Anwendung des Kriteriums (ΔTSH).

Stellt man nun folgende Grenzbedingungen:

$$0{,}6 \leqslant TSH_{bas} \leqslant 5\ \mu E/ml \qquad (Gl.\ 5)$$

$$2{,}5 \leqslant \Delta TSH \leqslant 25\ \mu E/ml \qquad (Gl.\ 6)$$

und $$TSH_{rel} \leqslant 1{,}5 \qquad (Gl.\ 7)$$

auf, so kann man innerhalb der Grenzwerte des "absoluten" und des "relativen" Anstiegs von TSH nach TRH-Stimulation eine synoptische Darstellung der wichtigsten Areale für den peripheren thyreoidalen Stoffwechsel erhalten, siehe Abb. 10.

1. Unter Anwendung des Kriteriums des "absoluten TSH-Anstiegs" (Δ TSH) war in der Gruppe der 95 Patienten im Alter von 70 - 79 Jahren der Anteil an "Non-Responder" bei intravenöser Stimulation mit der submaximalen Dosis von 200 µg TRH 40 %, unter Anwendung des Kriteriums des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) betrug der Anteil 15 %. Dies entspricht in etwa dem Mittelwert der "Non-Responder"-Quote der Bevölkerung im allgemeinen.

2. Werden die Ergebnisse der TSH-Antwort auf TRH-Stimulatino von 16 gesunden Probanden beiderlei Geschlechts im Alter von 67 - 79 Jahren (3 : ältere Frauen und 4 : ältere Männer) auf die TRH-Dosis bezogen ausgewertet (Abb. 7a und 7b), so findet sich bei der Anwendung des Kriteriums des relativen TSH-Anstiegs (TSH_{rel}) eine geringere Dosisabhängigkeit der TSH-Antwort, als bei der Auswertung nach dem üblichen Kriterium des absoluten Anstiegs (ΔTSH) nach TRH-Stimulation. Es ist festzustellen, daß bei Anwendung des Kriteriums des relativen TSH-Anstiegs die verabreichte Dosis von TRH eine untergeordnete Rolle spielt.

Beim Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" (ΔTSH) wurde die relativ hohe Quote falsch negativer Testergebnisse im Grunde durch die Erhöhung der Test-Dosis des TRH verrin-

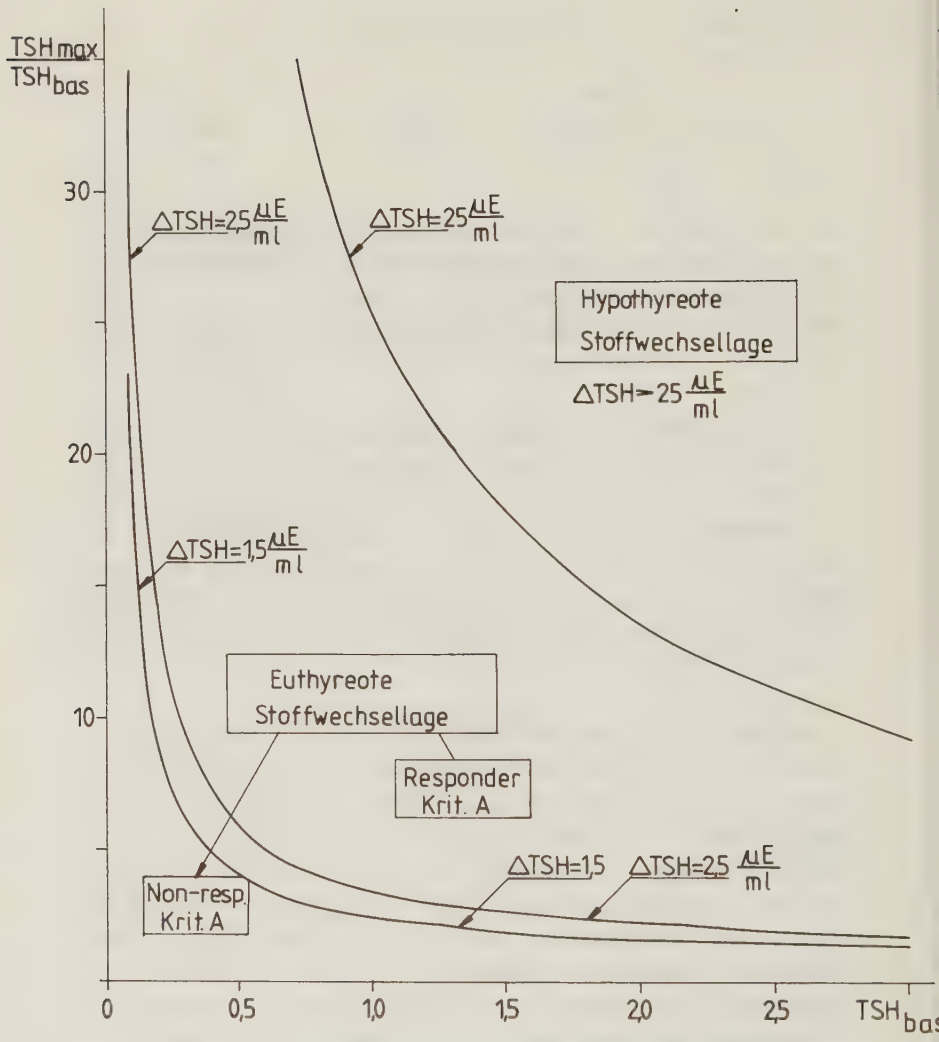

Abb. 10: Synoptische Darstellung der wichtigsten Areale entsprechend dem thyreoidalen Stoffwechsel im Rahmen der Grenzbedingungen beider Kriterien:

A - des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\Delta TSH \geq 2,5$ µE/ml)

und B - des "relativen TSH-Anstiegs" ($TSH_{rel} \geq 1,5$).

gert. Manche Autoren (15, 26, 40) haben eine Senkung der unteren Grenze des absoluten TSH-Anstiegs (△TSH) von 2,5 µE/ml auf 1,5 µE/ml als Bedingung einer positiven Antwort in Erwägung gezogen.

Es wurde nicht über das Wertungskriterium, sondern über die Veränderung der Testbedingungen versucht den Anteil an falsch negativen TRH-Stimulationstesten bei Patienten höheren Alters zu senken.

Sowohl die Dosisabhängigkeit als auch der Vergleich der Darreichungsformen bedarf einer Eröterung bezüglich der TSH-Sekretion nach Stimulation durch TRH, wenn man das Kriterium des absoluten Anstiegs △ TSH betrachtet.
Der Unterschied zwischen der submaximalen Dosis von 200 µg TRH i.v. und der sogenannten maximalen Dosis von 400 µg TRH i.v. läßt sich nicht immer statistisch belegen. Aus den vorliegenden Untersuchungen (2) wurde in Übereinstimmung mit Wagner et al. (38) festgestellt, daß nach einer i.v.-Gabe von 400 µg TRH im Vergleich zu 200 µg TRH kein signifikant höherer Anstieg des TRH erfolgte.
Die TSH-Sekretion nach oraler TRH-Stimulation ist signifikant höher als die nach intravenöser Gabe von TRH. Auffällig ist, daß gleiche Beurteilungskriterien, die des absoluten Anstiegs, bei pharamkologisch unterschiedlichen Darreichungsformen des TRH (intravenös und oral), angewandt wurden. Über die Notwendigkeit der Festlegung unterschiedlicher Wertungskriterien bei intravenöser Gabe und der oralen TRH-Stimulation wies bereits Bottermann (10) hin. Nach Beckers et al. (1) erzielt die orale Gabe einer submaximalen Dosis von 10 mg TRH einen geringeren TSH-Anstieg als die Gabe einer maximalen Dosis von 400 µg TRH intravenös. Die Autoren begründen dies in der unterschiedlichen Kinetik beider Darreichungsformen. Auf das Kriterium des absoluten TSH-Anstiegs bezogen wäre hier die orale Stimulation weniger wirksam als die intravenöse, obwohl die aus den Konzentrations-Zeit-Diagrammen integrierten Flächen als Aus-

druck der TSH-Sekretion über den gemessenen Zeitraum nach der oralen Stimulation sehr viel höher liegt als nach der intravenösen Gabe von TRH.

Es wurde die klinische Relevanz des Kriteriums des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) nur bei der Gruppe älterer Patienten untersucht. Das neu vorgeschlagene und das bisher übliche Modell zur Bewertung des TRH-Stimulationstests schließen sich nicht aus. Das Kriterium des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) vermag regulationsphysiologisch die Gruppe älterer Patienten besser zu erfassen als das übliche Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle$ TSH) nach TRH-Stimulation.
Es kann als Ergänzungsgkriterium die klinische Relevanz des TRH-Stimulationstests erweitern.

5. Zusammenfassung

Während Untersuchungsergebnisse an größeren Kollektiven bezüglich des Anteils peripher euthyreoter "Non-Responder" im Schrifttum ohne Korrelation zum Alter angegeben werden, fand sich im vorliegenden Krankengut von 1000 peripher euthyreoter Patienten verschiedenen Alters nach intravenöser Stimulation mit einer submaximalen Dosis von 200 µg TRH eine altersabhängige Veränderung der TSH-Antwort. Der Prozentsatz an "Non-Responder" in den einzelnen Altersdekaden lag geschlechtsunabhängig bis zu einem Alter von 50 Jahren um 12,5 %, stieg im Alter von 50 - 69 Jahren auf etwa 18 % und im Alter von 70 - 79 Jahren auf etwa 40 % an, wenn man zur Wertung des TRH-Stimulationstestes das Kriterium des absoluten Anstiegs $\triangle$ TSH $\geqslant$ 2,5 µE/ml anwandte.

Die TSH-Sekretion nach intravenöser und oraler Stimulation mit TRH wurde bei 32 gesunden Probanden nach parenteraler Gabe von 200 µg bzw. 400 µg TRH und nach oraler Applikation von 40 mg TRH untersucht. Die euthyreoten Probanden wurden in 4 unterschiedliche Alters- und Geschlechtsgruppen gegliedert.
Signifikante Unterschiede ergaben sich für den maximalen TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation bei dem Vergleich jüngerer und älterer Probanden für alle Dosierungen unabhängig vom Geschlecht. Bei vergleichbaren Basalwerten wiesen ältere Probanden einen niedrigeren TSH-Anstieg als die jüngeren Probanden auf.
Der Maximalwert des TSH nach oraler Stimulation mit 40 mg TRH lag in allen Alters- und Geschlechtsgruppen höher, als bei der intravenösen Gabe von 200 µg bzw. 400 µg TRH.

Die Erhöhung der Dosis der intravenösen Gabe von 200 µg auf 400 µg TRH ergab allgemein keinen signifikant höheren Anstieg des TSH.
Der Vergleich der Ergebnisse für beide Geschlechter ergab unabhängig von der Dosis in den beiden Altersgruppen keinen signifikanten Unterschied.

Es werden Vorschläge gemacht zur rationalen und rationellen Durchführung des TRH-Stimulationstestes.

Als zusätzliches Kriterium zur Bewertung des TRH-Stimulationstests bei älteren Patienten wird der "relative TSH-Anstieg" nach TRH-Stimulation:

$$TSH_{rel} = \frac{TSH_{max}}{TSH_{bas}} \geqslant 1{,}5 \quad \text{für} \quad 0{,}6 \leqslant TSH_{bas} \leqslant 5 \ \mu E/ml$$

vorgeschlagen.

Die klinische Relevanz dieses Kriteriums wurde bei einem Kollektiv älterer Patienten mit peripher euthyreoter Stoffwechsellage untersucht.
In einer Gruppe von 95 euthyreoten, klinisch unauffälligen Patienten im Alter von 70 - 79 Jahren konnte der Anteil an "Non-Responder" bei intravenöser Stimulation mit 200 µg TRH und Auswertung nach dem Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle TSH \geqslant 2{,}5$ µE/ml) von 40 % auf etwa 15 % gesenkt werden, wenn man das Kriterium des "relativen TSH-Anstiegs" ($TSH_{rel} \geqslant 1{,}5$) anwandte.
Bei der Auswertung der TRH-Stimulationsteste nach dem Kriterium des "relativen TSH-Anstiegs" ergab sich eine geringere Dosisabhängigkeit der TSH-Sekretion als bei der Anwendung des herkömmlichen Kriteriums des "absoluten TSH-Anstiegs".

Das vorgeschlagene Kriterium des "relativen TSH-Anstiegs" (TSH_{rel}) stellt ein Modell zur kritischen Bewertung des TRH-Stimulationstestes dar. Es schließt das bereits in der Klinik eingeführte Kriterium des "absoluten TSH-Anstiegs" ($\triangle TSH$) nicht aus. Seine Anwendung bei älteren Patienten soll den erfahrungsgemäß hohen Anteil falsch negativer TSH-Antworten verringern und somit zu einer Erweiterung der klinischen Relevanz des TRH-Stimulationstestes beitragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Beckers, C., S. Maskens, C. Cornette: Thyrotropin-releasing hormone in normal subjects and in patients with nontoxic goiter, Europ. J. Clin. Invest. 2: 220, 1972

2. Berger, v. L., L. Both, K. Grimmel, H. F. v. Oldershausen: Alters- und geschlechtsabhängige TSH-Sekretion nach Gabe von TRH und dessen klinische Relevanz bei der Interpretation des TRH-Stimulationstestes. In Vorbereitung.

3. Bierwirth, R., K. Hackenberg, D. Reinwein. Kritische Untersuchungen zum TRH-Test: Ursachen für seinen negativen Ausfall, 85. Tagung Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden 22-26.4.1979, S. 112

4. Both, L., L. v. Berger, H. F. v. Oldershausen: Beitrag zu einer neuen klinischen Wertung der TSH-Antwort auf TRH-Stimulation bei peripher euthyreoten, klinisch unauffälligen Patienten höheren Alters. In Vorbereitung.

5. Bottermann, P., C. Glogger, U. Hendercott. Intravenöser und oraler TRH-Stimulationstest. Med. Klin. 74: 1485, 1979

6. Brun, R., M. Jenny, J. P. Junod. L'hyperthyreose des personnes agée, Schweiz. Med. Wschr. 108: 1504, 1978

7. Custro, N., R. Scalione. Circadiar rhythm of TSH in adult men and women, Acta Endocrinol. 95: 465, 1980

8. Doepp, M., S. F. Greve: Relationship between iodine deficiency, partial thyroid authonomy and abnormal results of the TRH test, Journ. Molec. Med. 4: 95, 1980

9. Gregerman, R. I., G. W. Gaffney, N. W. Shock: Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age, Journ. Clin. Invest., 41:11, 1962

10. Hansen, J. M., L. Skovsted, K. Sierboek-Nielsen. Age dependent changes in iodine metabolism and thyroid function. Acta Endocrinol. 79: 60, 1975

11. Hesch, R. D., J. Gatz, J. Pape, E. Schmidt, A. von zur Mühlen. Total and free triiodothyronine and thyroid binding globuline concentration in elderly persons. Europ. J. Clin. Invest. 6: 139, 1976

12. Hüfner, M., M. Grussendorf. Möglichkeiten und Grenzen des TRH-Tests. Schwerpunkt Medizin 4, Heft 1, 1981

13. Joseph, K., J. Mahlstedt. Potentielle Hyperthyreosen: Früherkennung durch Nachweis autonomen Schilddrüsengewebes (AFTT) im Strumaendemiegebiet, Therapiewoche 30: 25, 1980

14. Jüngst, D., E. Schineis, P. Unterberger, K. Mann, D. Engelhardt, H. J. Karl. Vergleichende Untersuchung von intravenösem und oralem TRH-Test in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen. 85. Tagung Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden 22. - 26.4.1979, S. 113, Abstract 138

15. Kirkegaard, C., J. Faber, F. Friis, U. B. Lauridsen, P. Rogowsky, K. Siersboek-Nielsen. Intraveneous and peroral TRH Stimulation in sporadic atoxic goiter. Acta Endocrinol., 85: 508, 1977

16. Lean de, A., L. Farland, J. Drouen, P. A. Kelly, F. Labrie. Modulation of pituitary thyrotropin-releasing hormone receptor levels by estrogens and thyroid hormones, Endocrinol. 100: 14, 1977

17. Lean de, A., F. Labrie. Sensitizing effect of treatment with estrogens on TSH response to TRH in male rats. Amer. Journ. Physiol. 9: 223, 1977

18. Lewis, M., P. P. B. Yeo, E. Green, D. C. Evered. Inhibition of thyrotropine-releasing hormone responsiveness by physiological concentrations of thyroid hormones in the cultured pituitary, J. Endocrinol. 74: 405, 1977

19. Pfannenstiel, P. et al.. Methoden und ihr stufenweiser Einsatz bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Der Nuklearmed. 2: 52, 1979

20. Ramey, J. N., G. M. Burrow, R. J. Polackwich, R. K. Donabedian. The effect of oral contraceptive steroids on the response of thyroid stimulating hormone to thyrotropin-releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 4: 712, 1975

21. Rubenstein, H. A., V. P. Butler, Jr., S. C. Werner. Progressive decrease in serum triiodothyronine concentrations with human aging: radioimmunoassay following extraction of serum, J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 247, 1973

22. Rudorff, K. H.. Kritische Bewertung der für die Praxis geeigneten In-vitro-Methoden der Schilddrüsendiagnostik. Therapiewoche 30: 7, 1980

23. Sanchez-Franco, F., M. D. Garcia, L. Cacicedo, A. Martin-Zurro, F. Escobar Del Rey. Influence of sex phase of the menstrual cycle on thyrotropin response to thyrotropine-releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 736, 1973

24. Scriba, P. C.. Rationelle Schilddrüsendiagnostik, Münch. Med. Wschr. 119: 7, 1977

25. Seidel, Ch., D. Ziegelitz, H. J. Correns. Zur klinischen Eingruppierung supprimierter und niedrignormaler TSH-Basalspiegel bei Euthyreose, Nuc-Compact 12: 2, 1981

26. Seidel, Ch., D. Ziegelitz, I. Rademacher, J. Wirth, H. J. Correns. Basale TSH-Konzentrationen bei gesunden Personen, Nuc-Compact, 11: 125, 1980

27. Seif, F. J.. Mathematical model of pituitary thyrotropic function, Experientia 33: 1243, 1977

28. Seif, F. J.. Cusp bifurcation in pituitary thyrotropic function, "Structural Stability in Physics", Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1979, p. 275

29. Seif, F. J.. Physiologische Einflüsse auf die Funktion der Schilddrüse und ihre Meßgrößen. Therapiewoche 30: 34, 1980

30. Snyder, P. J., R. D. Utiger. Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 380, 1972

31. Snyder, P. J., R. D. Utiger. Thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in normal females over forthy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 1096, 1972

32. Snyder, P. J., R. D. Utiger. Inhibition of Thyrotropin releasing hormone by small quantities of thyroid hormones, J. Clin. Invest. 51: 2077, 1972

33. Staub, J. J.. Entwicklung eines einfachen oralen Kurztestes mit dem TRH-Releasing-Hormon (TRH) und dessen Anwendung in der Schilddrüsendiagnostik. Schweiz. Med. Wschr. 106: 1839, 1976

34. Staub, J. J.. Vorteile des TRH-Tests für die Schilddrüsendiagnostik. Dtsch. Med. Wschr. 28: 1019, 1979

35. Staub, J. J., R. Gräni, M. Birkenhäuser, J. Müller, J. Girard, P. Huber, D. Burckhardt. Evaluation of preclinical hyperthyroidism using TRH, Metoclopramide, systolic time intervals, sex-hormone-binding globulin and T_4 - Suppression test, Journ. Molec. Med. 4: 49, 1980

36. Studer, H., H. Bürgi, M. P. König. Die klinische Bedeutung der "sub- oder präklinischen" Hyperthyreose, Schweiz. Med. Wschr. 108: 2029, 1978

37. Vogt, P., J. J. Staub. Thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4) response to intraveneous and oral stimulation with synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in young healthy adults. Klin. Wschr. 56: 31, 1978

38. Wagner, H., Th. Hossdorf, H. Vossberg. Praktische Bedeutung von altersabhängigen Änderungen der In-vitro-Meßmethode zur Schilddrüsendiagnostik, Intern. Welt 2: 285, 1979

39. Wenzel, K. W., H. Meinhold, M. Herpich, F. Aldkofer, H. Schleusener. TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechtsabhängigen TSH-Anstieg bei Normalpersonen, Klin. Wschr. 52: 722, 1974

40. Wenzel, K. W.. Überlegenheit des TRH-Tests als rationale und rationelle Schilddrüsendiagnostik in Theorie und Praxis, Der Nuklearmed. 2: 27, 1979

41. Wenzel, K. W.. Einfluß von pharmakologischen Substanzen auf die In-vitro Tests der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik: Anlaß zu diagnostischen Irrtümern, Therapiewoche 30: 43, 1980

LEBENSLAUF

Am 23. Juni 1939 wurde ich, Lucia Izabela Both, als erstes von zwei Kindern des Priv. Doz. Dr. Ing. Daniel Both und seiner Ehefrau, Oberstudienrätin Isabella Both in Timişoara, ehem. Temeschburg, Rumänien, geboren.

Von 1945 bis 1955 besuchte ich eine deutschsprachige Grundschule, später das rumänische Gymnasium für Mädchen in Timişoara. Im Juni 1955 legte ich die Reifeprüfung mit Auszeichnung ab.

Von 1955 bis 1960 studierte ich Maschinenbau an der Technischen Universität in Timişoara. Im Juni 1960 erhielt ich ein Diplom mit Auszeichnung.

Von 1960 bis 1973 war ich an der Technischen Universität, Fakultät für Maschinenbau in Timişoara als wissenschaftliche Assistentin, später als Oberingenieur mit Lehr- und Forschungsauftrag tätig.

Im Jahre 1973 kam ich als Spätaussiedlerin in die Bundesrepublik Deutschland. Im Jahre 1974 erhielt ich die deutsche Staatsangehörigkeit.

Von 1974 bis 1975 war ich als wissenschaftliche Angestellte an der Universität Stuttgart tätig.

Im WS 1975/76 nahm ich das Studium der Medizin auf. Ich studierte an den Universitäten Hohenheim und Tübingen. Das Staatsexamen legte ich am 30.11.1982 in Tübingen ab.